

二国間交流事業 共同研究報告書

平成23年 4月 1日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

共同研究代表者所属・部局 九州大学・大学院医学研究院

職・氏名 ^(ふりがな) 教授・小野悦郎
^{おの えつろう}

1. 事業名 相手国（ハンガリー）との共同研究 振興会対応機関（ HAS ）
2. 研究課題名 統合失調症の新規原因分子としてのネクチン-1の役割と疾患モデル動物の開発
3. 全採用期間

平成21年4月1日～平成23年3月31日（2年 ヶ月）

4. 研究経費総額

(1) 本事業により交付された研究経費総額 5,000 千円

初年度経費2,500千円、 2年度経費2,500千円、 3年度経費 千円

(2) 本事業による経費以外の国内研究経費総額 600千円

5. 研究組織

(1) 日本側参加者

氏名 <small>(ふりがな)</small>	所属・職名	研究協力テーマ
小野 悦郎	九州大学大学院医学研究院・教授	研究全体の実施と統括
富岡 幸子	北海道大学遺伝子病制御研究所・助教	疾患モデル動物の病理学的解析
高桑 弘樹	京都産業大学総合生命科学部・准教授	導入遺伝子の構築
森松 正美	北海道大学遺伝子病制御研究所・准教授	疾患モデル動物の分子生物学的解析
山本 沙代	九州大学大学院医学研究院・技術職員	疾患モデル動物の作製
陶山 晴香	九州大学大学院医学研究院・技術職員	疾患モデル動物の作製
尾崎 絹代	九州大学大学院医学研究院・技術補佐員	疾患モデル動物の作製

(2) 相手国側研究代表者

所属・職名・氏名 University of Szeged・Professor・Jozsef Tordi

(3) 相手国参加者（代表者の氏名の前に○印を付すこと）

氏名	所属・職名（国名）	研究協力テーマ
○ Jozsef Tordi	University of Szeged・Professor	研究全体の実施と統括
Tamas Farkas	University of Szeged・Assistant Professor	疾患モデル動物の電気生理学的解析
Zsolt Kis	University of Szeged・Lecturer	疾患モデル動物の電気生理学的解析
Szatmar Horvath	University of Szeged・Adjunct professor	ヒト疾患との比較解析
Levente Gellert	University of Szeged・Ph.D. Student	疾患モデル動物の行動学的解析

6. 研究概要（研究の目的・内容・成果等の概要を簡潔に記載してください。）

【目的】

単純ヘルペスウイルス (HSV) は、統合失調症の病因としての可能性を有する感染性因子の候補の一つである。HSV は、5 類感染症定点把握疾患の「急性脳炎」を代表する重要な疾患であるヘルペス脳炎を引き起こす。ヘルペス脳炎の急性期では記憶障害、言語障害、人格変化、幻視、異常行動などの機能的精神病に類似した症状を示す場合がある。後遺症として統合失調症で見られるような記憶障害などが認められる。ヘルペス脳炎においては、認知機能を司る大脳辺縁系に病変が限局する。一方、HSV の細胞への感染に重要な役割を果たす糖蛋白 gD の細胞レセプターの一つであるネクチン-1 の脳における局在も大脳辺縁系に限局する。さらにネクチン-1 は、Rho GTPase signal pathway を介するシグナル伝達に関与し、海馬の CA3 領域のシナプス形成に関与している。また、ネクチン-1 はアルツハイマー病のアミロイドプレカーサー蛋白 (APP) と同様に presenilin により分解され可溶性ネクチン-1 として分泌される。以上のような背景から、本研究では統合失調症およびその動物モデルにおける原因分子としてのネクチン-1 の役割を検証することを目的とする。

【内容】

可溶性ネクチン-1 が神経細胞上のネクチン-1 に一過性に強く、あるいは繰返し結合することによって、神経シナプスの連結度を変化させたり、異常なシグナル伝達を誘起し、脳の発達やシナプスの可塑性を障害して、最終的に統合失調症を引き起こすという仮説を、可溶性のネクチン-1 や gD を発現するトランスジェニックマウスを作製し、解剖学的、病理学的、電気生理学、分子生物学および行動学的な解析によって検証する。本年度の実施計画の概要は、以下の 3 点である。

1. 既に系統化している可溶性ブタネクチン-1 発現トランスジェニックマウスの解析を実施する。
2. 可溶性 HSV-1 gD 発現トランスジェニックマウスの作製と系統化及び解析。
3. 可溶性ヒトネクチン-1 発現トランスジェニックマウスと系統化及び解析。

【成果】

1. 3 系統の可溶性ブタネクチン-1 発現トランスジェニックマウスを用いて行動学的並びに神経生理学的解析を行った。3 系統全てのトランスジェニックマウスで、社会的行動、探索行動及び記憶機能において異常が認められた。また、海馬のシナプス伝達の長期増強効果 (LTP) においても、トランスジェニックマウスと同腹の対照マウスでは明らかな差が認められた。以上の結果から、可溶性ブタネクチン-1 発現トランスジェニックマウスは、行動学的並びに電気生理学的に異常があることが明らかとなった。このことは、可溶性ネクチン-1 が神経細胞上のネクチン-1 に結合することによって神経異常が引き起こされる可能性が示唆された。
2. 可溶性 HSV-1 gD 発現トランスジェニックマウスを 3 系統樹立した。しかし、可溶性ヒトネクチン-1 発現トランスジェニックマウスは、共同研究実施期間内に作製できなかった。
3. 可溶性ブタネクチン-1 発現トランスジェニックマウスの病理組織学的解析から、海馬領域に可溶性ネクチン-1 の沈着を発見し、さらに APP がそこに共局在することを明らかにした。このことは、2 つの分子がアルツハイマー病の発病病理において病態生理学的に緊密に関係する可能性を示唆する重要な発見となった。